

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 15 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

88,83 mg laktóz tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tableta, egyik oldalán 15 jelzéssel (7,0 mm átmérőjű).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A pioglitazon 2-es típusú diabetes mellitus második vagy harmadik vonalbeli kezelésére javasolt az alábbiak szerint:

monoterápiában

- olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés ellenjavallat, illetve intolerancia miatt nem megfelelő.

kettős orális kezelésként kombinációban

- egy szulfonilureával, kizárólag olyan felnőtt betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen;
- a pioglitazon inzulinnal kombinációban is javallt olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegeknek, akiknél a glykaemiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő és a metformin ellenjavallat vagy intolerancia miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA1c érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyeinek fennmaradását (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A pioglitazon kezelés naponta egyszer 15 mg-mal vagy 30 mg-mal kezdhető. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig.

Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés

elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykaemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell.

Különleges betegcsoportok

Időskorú betegek

Időskorú betegek esetében az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazon inzulinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás (kreatinin clearance > 4 ml/perc) esetén nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Dializált betegek körében nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodás esetében a pioglitazon nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek

A pioglitazon biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A pioglitazon tablettákat szájon át, naponta egyszer étkezés közben vagy étkezések között kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A pioglitazon alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I – IV)
- májkárosodás.
- diabéteszes ketoacidosis.
- húgyhólyag carcinoma vagy húgyhólyag carcinoma a kórtörténetben.
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes miokardiális infarktus vagy tüneteket okozó koronária betegség, illetve idős kor), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknél figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testtömeg növekedésére vagy oedémára különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén vagy akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. A betegeknél a pioglitazon és az inzulin kombinált alkalmazása esetén figyelni kell a szívelégtelenség jeleit és tüneteit, a testtömeg növekedését vagy az

oedemát. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazása egyaránt folyadékretenciót okoz, egyidejű adásuk fokozhatja az oedema kockázatát. A kardiális állapot bármely romlása esetén a pioglitazon kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

Időskorú betegek

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt időskorú betegeknél az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Időskorú betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

Húgyhólyag carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló meta-analízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrakot a pioglitazonnal kezelt (12506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10212 beteg közül 7 esetben, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31; p = 0,029). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert a hólyagrak diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél fennáll a hólyagrak kismértékben fokozott kockázata, különösen a leghosszabb időtartamon át, illetve a legnagyobb kumulatív dózissal kezelt esetében. A lehetséges kockázat rövid távú kezelés során sem zárható ki.

A pioglitazon kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizelési inger jelentkeznek.

A májfunkció ellenőrzése

A forgalomba hozatal után ritkán hepatocellularis diszfunkcióról számoltak be (lásd 4.8 pont), ezért ajánlott a pioglitazont szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Pioglitazon kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek (ALAT > 2,5-szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegségre utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A pioglitazon terápia elkezdését követően a májenzimszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALAT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a pioglitazon terápia során, a májenzimszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALAT a normál tartomány felső szintjének háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük egyértelmű okkal nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A pioglitazon kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

Hízás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg-növekedés a szívélgtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges. A diabetes mellitus kezelésének része a diétás kontroll. A betegeket figyelmeztetni kell a kalóriakontroll szigorú betartására.

Hematológia

A pioglitazon kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokrit érték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, amely összhangban áll a hemodilúcióval. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollos vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokrit érték relatív csökkenés), valamint kisebb mértékben a szulfonilureával és inzulinnal kezelt betegek (1%-2%-os hemoglobinszint és 1%-3,2%-os hematokrit érték relatív csökkenés) esetében is.

Hypoglykaemia

A megnövekedett inzulinérzékenység következtében a pioglitazont szulfonilurea készítménnyel kettős vagy hármis orális kombinációban vagy a pioglitazont inzulinnal kettős kombinációban alkalmazó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea vagy az inzulin adagjának csökkentése.

Szembetegségek

Tiazolidin-dionokkal – beleértve a pioglitazont – kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően a látásélesség csökkenésével járó diabeteszes macula oedema friss kialakulásáról vagy rosszabbodásáról számoltak be. Ezen betegek közül soknál jelentkezett egyidejű perifériás oedema. Nem tisztázott, hogy van-e közvetlen kapcsolat a pioglitazon és a macula oedema között, de a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, ha a beteg a látásélesség zavaráról számol be. Ekkor meg kell fontolni a szemészeti kivizsgálást.

Egyéb

A maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték.

Töréseket a pioglitazont szedő nők 2,6%-ánál, míg a komparátorral kezelt nők 1,7%-ánál észleltek. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill. 1,5%).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 beteg-év és a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 beteg-év volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 beteg-év.

A 3,5 éves időtartamú, kardiovaszkuláris kockázatot elemző PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés/100 beteg-év), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés/100 beteg-év) szenvedett törést. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7% ill. 2,1%).

A pioglitazonnal kezelt nők hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát.

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycystás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a

teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A Pioglitazone Krka tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon szulfonilureával történő együttes alkalmazása során nem gyakorolt hatást a szulfonilurea farmakokinetikájára. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktor hatást az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4 esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok) kölsönhatások nem várhatók.

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dózisfüggő nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Állatvizsgálatokban a pioglitazon a magzat növekedésének visszamaradását okozta. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. E mechanizmus humán jelentősége nem tisztázott, és a pioglitazon a terhesség időtartama alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

A pioglitazon jelenlétét kimutatták patkányok anyatejében. Nem ismeretes, hogy a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a pioglitazon nem adható szoptató nőknek.

Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt hatással a pázásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pioglitazone Krka nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és

a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban óvatosnak kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kettős-vak vizsgálatokban, pioglitazon kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest nagyobb arányban (> 0,5%) és egynél több esetben észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva.

A gyakorisági kategóriák definíciója:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések					
felső légúti fertőzések	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
bronchitis					gyakori
sinusitis	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek					
anaemia		gyakori			
Immunrendszeri betegségek és tünetek					
túlérzékenység és allergiás reakciók ¹	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek					
hypoglycaemia			nem gyakori	nagyon gyakori	gyakori

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
fokozott étvágy			nem gyakori		
Idegrendszeri betegségek és tünetek					
hypoaesthesia	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
fejfájás		gyakori	nem gyakori		
szédülés			gyakori		
álmatlanság	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek					
látászavar ²	gyakori	gyakori	nem gyakori		
macula oedema ³	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert
A fül és az egyensúly- érzékelő szerv betegségei és tünetei					
forgó jellegű szédülés			nem gyakori		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek					
szívelégtelenség ⁴					gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)					
húgyhólyag carcinoma	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek					
dyspnoe					gyakori
Emésztőrend- szeri betegségek és tünetek					
flatulentia		nem gyakori	gyakori		

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei					
verejtékezés			nem gyakori		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei					
csonttörés ⁵	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
arthralgia		gyakori		gyakori	gyakori
hátfájdalom					gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					
haematuria		gyakori			
glycosuria			nem gyakori		
proteinuria			nem gyakori		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek					
erectilis dysfunctio		gyakori			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók					
oedema					nagyon gyakori
fáradtságérzet			nem gyakori		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei					
testtömeg növekedés ⁶	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése				gyakori	
laktát-dehidrogenázszint			nem gyakori		

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
emelkedése					
alanin aminotranszferáz- szint emelkedése ⁷	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert

A kiválasztott mellékhatások leírása

¹A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknél. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

²Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező átmeneti változások következménye, amint azt más, vércukorszintet csökkentő kezelések esetében is megfigyelték.

³Oedemát a több mint 1 éven át pioglitazonnal kezelt betegek 6-9%-ának jeleztek a kontrollos klinikai vizsgálatokban. Az összehasonlító csoportokban (szulfonilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. A jelentett oedema esetek általában enyhék, ill. mérsékelték voltak és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

⁴Kontrollos klinikai vizsgálatokban a pioglitazont szedők körében a jelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelt szinttel, azonban nő, ha inzulinnal együttesen alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt pioglitazon esetében, mint a placebo-csoportban, ha inzulint tartalmazó kezelés mellett alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Szívelégtelenséget ritkán jelentettek a pioglitazon szedése kapcsán a forgalomba hozatalt követően, azonban gyakrabban jelentették, ha a pioglitazont inzulinnal együttesen alkalmazták, vagy ha szívelégtelenség szerepelt az anamnézisben.

⁵Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttörések mellékhatások összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870 pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%) szenvedett törést. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7% ill. 2,1%).

⁶Aktív komparátorral végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedés egy év alatt 2-3 kg volt. Ez hasonló ahhoz, amit egy szulfonilurea aktív komparátor csoportban tapasztaltak. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon több, mint egy éves kezelést követően átlagosan 1,5 kg-os, míg a szulfonilureához adott pioglitazon átlagosan 2,8 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett. Az összehasonlító csoportokban a szulfonilurea hozzáadása a metforminhoz átlagosan 1,3 kg-os testtömeg-növekedéshez, míg a metformin hozzáadása a szulfonilureához átlagosan 1,0 kg-os testtömeg-vesztéshez vezetett.

⁷A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALAT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de

kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea összehasonlító csoportokban megfigyeltek. A pioglitazon-kezelés során csökkent a májenzimsszintek átlagértéke. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint ritkán előfordult májenzimsszint-emelkedés és hepatocellularis diszfunkció. Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevétel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

Hypoglykaemia szulfonilureával, illetve inzulinnal való kombinált kezelés során fordulhat elő.

Kezelés

Túladagolás esetén tüneti és általános támogató kezelés végzendő.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok. ATC kód: A10BG03

Hatásmechanizmus

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomalis proliferator aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejtjeinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazon kezelés csökkenti a máj glukóztermelését és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glukózhasznosítás mértékét.

Farmakodinámiás hatások

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja javul. A jobb glykaemiás kontroll révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a glykaemiás kontroll ($HbA_{1c} < 8,0\%$) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt betegek 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy két évig tartó vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagszere állapota, melyet a HbA_{1c} kiindulási értéktől való átlagos eltéréssel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a HbA_{1c} érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezelt betegeknél.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél három hónapos optimalizált inzulinkezelés ellenére nem volt kielégítő a glykaemiás kontroll és pioglitazon- vagy placebo-kezelésre randomizálták őket 12 hónapon át. A pioglitazon-csoportban 0,45%-os átlagos HbA_{1c} csökkenést mértek a továbbra is inzulin-monoterápiát kapó csoporthoz képest, és a pioglitazon-csoportban az inzulin adagját csökkentették.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon kezelést szignifikáns testtömeg-növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány szignifikánsan csökkent, míg az extra-abdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterinszintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterinszintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazid kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin- és gliklazid kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban - a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén - az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban, mely egy 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt, a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több volt szükséges: miokardiális infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft akut koronária szindróma, koronária betegség vagy perifériás artériás obstruktív betegség. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben miokardiális infarktus és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium az anamnézisben. Majdnem minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetil-szalicilsav, sztatinek, fibrátok).

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (mely a bármely okból eredő mortalitás), a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, a stroke, az akut koronária szindróma, a lábszár vagy combamputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtag revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testtömegnövekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pioglitazon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2-60 mg dózis bevételét követően arányosan emelkedtek. A steady state állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biológiai hozzáférhetősége nagyobb, mint 80%.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilén-csoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450C8 izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzimek is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

In vitro vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámolók szerint emeli és csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Jelzett pioglitazon emberben történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A változatlan formájú pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjéé 16-23 óra.

Időskorú betegek

A steady state farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon per os clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

Májkárosodás

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az

intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogat expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatosorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hímek és nőstények), ill. daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24-hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokrisztályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően.

A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

Környezeti kockázatbecslés (ERA): a pioglitazon klinikai alkalmazásától nem várható környezeti hatás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

laktóz-monohidrát
hidroxipropilcellulóz (E463)
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát (E572)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC-Al fólia), dobozonként 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

14 tableta: EU/1/11/723/001
28 tableta: EU/1/11/723/002
30 tableta: EU/1/11/723/003
56 tableta: EU/1/11/723/004
60 tableta: EU/1/11/723/005
90 tableta: EU/1/11/723/006
98 tableta: EU/1/11/723/007

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 30 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

176,46 mg laktóz tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tableta (8,0 mm átmérőjű).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A pioglitazon 2-es típusú diabetes mellitus második vagy harmadik vonalbeli kezelésére javasolt az alábbiak szerint:

monoterápiában

- olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés ellenjavallat, illetve intolerancia miatt nem megfelelő.

kettős orális kezelésként kombinációban

- egy szulfonilureával, kizárólag olyan felnőtt betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápiá ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen;
- a pioglitazon inzulinnal kombinációban is javallt olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a glykaemiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő és a metformin ellenjavallt, vagy intolerancia miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA1c érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyeinek fennmaradását (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A pioglitazon kezelés naponta egyszer 15 mg-mal vagy 30 mg-mal kezdhető. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig.

Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykaemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell.

Különleges betegcsoportok

Időskorú betegek

Időskorú betegek esetében az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazon inzulinval kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás (kreatinin clearance > 4 ml/perc) esetén nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Dializált betegek körében nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodás esetében a pioglitazon nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek

A pioglitazon biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A pioglitazon tablettákat szájon át, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezések között kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A pioglitazon alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I – IV)
- májkárosodás.
- diabéteszes ketoacidózis.
- húgyhólyag carcinoma vagy húgyhólyag carcinoma a kórtörténetben.
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes miokardiális infarktusz vagy tüneteket okozó koronária betegség, illetve idős kor), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknél figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testtömeg növekedésére vagy oedemára különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén vagy akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. A betegeknél a pioglitazon és az inzulin kombinált alkalmazása esetén figyelni kell a szívelégtelenség jeleit és tüneteit, a testtömeg növekedését vagy az oedemát. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazása egyaránt folyadékretenciót okoz, egyidejű adásuk fokozhatja az oedema kockázatát. A kardiális állapot bármely romlása esetén a pioglitazon

kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

Időskorú betegek

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt időskorú betegeknél az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Időskorú betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

Húgyhólyag carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló meta-analízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrakot a pioglitazonnal kezelt (12506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10212 beteg közül 7 esetben, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31; p = 0,029). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert a hólyagrak diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél fennáll a hólyagrak kismértékben fokozott kockázata, különösen a leghosszabb időtartamon át, illetve a legnagyobb kumulatív dózissal kezelték esetében. A lehetséges kockázat rövid távú kezelés során sem zárható ki.

A pioglitazon kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizelési inger jelentkezik.

A májfunkció ellenőrzése

A forgalomba hozatal után ritkán hepatocellularis diszfunkcióról számoltak be (lásd 4.8 pont), ezért ajánlott a pioglitazont szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Pioglitazon kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek (ALAT > 2,5-szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegségre utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A pioglitazon terápia elkezdését követően a májenzimszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALAT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a pioglitazon terápia során, a májenzimszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALAT a normál tartomány felső szintjének háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük egyértelmű okkal nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A pioglitazon kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

Hízás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg-növekedés a szívélgtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges. A diabetes mellitus kezelésének része a diétás kontroll. A betegeket figyelmeztetni kell a kalóriakontroll szigorú betartására.

Hematológia

A pioglitazon kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokrit érték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, amely összhangban áll a hemodilúcióval. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollos vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokrit érték relatív csökkenés), valamint kisebb mértékben a szulfonilureával és inzulinnal kezelt betegek (1%-2%-os hemoglobinszint és 1%-3,2%-os hematokrit érték relatív csökkenés) esetében is.

Hypoglykaemia

A megnövekedett inzulinérzékenység következtében a pioglitazont szulfonilurea készítménnyel kettős vagy hármas orális kombinációban vagy a pioglitazont inzulinnal kettős kombinációban alkalmazó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea vagy az inzulin adagjának csökkentése.

Szembetegségek

Tiazolidin-dionokkal – beleértve a pioglitazont – kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően a látásélesség csökkenésével járó diabéteszes macula oedema friss kialakulásáról vagy rosszabbodásáról számoltak be. Ezen betegek közül soknál jelentkezett egyidejű perifériás oedema. Nem tisztázott, hogy van-e közvetlen kapcsolat a pioglitazon és a macula oedema között, de a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, ha a beteg a látásélesség zavaráról számol be. Ekkor meg kell fontolni a szemészeti kivizsgálást.

Egyéb

A maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréssel kapcsolatos összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték.

Töréseket a pioglitazont szedő nők 2,6%-ánál, míg a komparátorral kezelt nők 1,7%-ánál észleltek. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill. 1,5%).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 beteg-év és a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 beteg-év volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 beteg-év.

A 3,5 éves időtartamú, kardiovaszkuláris kockázatot elemző PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés/100 beteg-év), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés/100 beteg-év) szenvedett törést. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7% ill. 2,1%).

A pioglitazonnal kezelt nők hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát.

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycystás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, a kezelést fel kell

függeszteni (lásd 4.6 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A Pioglitazone Krka tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropukonon és a metformin farmakokinetikájára ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon szulfonilureával történő együttes alkalmazása során nem gyakorolt hatást a szulfonilurea farmakokinetikájára. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktor hatást az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4 esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok) kölsönhatások nem várhatók.

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dózisfüggő nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Állatvizsgálatokban a pioglitazon a magzat növekedésének visszamaradását okozta. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzat növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. E mechanizmus humán jelentősége nem tisztázott, és a pioglitazon a terhesség időtartama alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

A pioglitazon jelenlétét kimutatták patkányok anyatejében. Nem ismeretes, hogy a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a pioglitazon nem adható szoptató nőknek.

Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt hatással a pázásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pioglitazone Krka nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban

óvatosnak kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kettős-vak vizsgálatokban, pioglitazon kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest nagyobb arányban (> 0,5%) és egynél több esetben észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva.

A gyakorisági kategóriák definíciója:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések					
felső légúti fertőzések	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
bronchitis					gyakori
sinusitis	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek					
anaemia		gyakori			
Immunrendszeri betegségek és tünetek					
túlérzékenység és allergiás reakciók ¹	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek					
hypoglycaemia			nem gyakori	nagyon gyakori	gyakori
fokozott étvágy			nem gyakori		

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
Idegrendszeri betegségek és tünetek					
hypoaesthesia	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
fejfájás		gyakori	nem gyakori		
szédülés			gyakori		
álmatlanság	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek					
látászavar ²	gyakori	gyakori	nem gyakori		
macula oedema ³	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert
A fül és az egyensúly- érzékelő szerv betegségei és tünetei					
forgó jellegű szédülés			nem gyakori		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek					
szívelégtelenség ⁴					gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat)					
húgyhólyag carcinoma	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek					
dyspnoe					gyakori
Emésztőrend- szeri betegségek és tünetek					
flatulentia		nem gyakori	gyakori		
A bőr és a bőr					

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
alatti szövet betegségei és tünetei			nem gyakori		
verejtékezés			nem gyakori		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei					
csonttörés ⁵	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
arthralgia		gyakori		gyakori	gyakori
hátfájdalom					gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					
haematuria		gyakori			
glycosuria			nem gyakori		
proteinuria			nem gyakori		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek					
erectilis dysfunctio		gyakori			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók					
oedema					nagyon gyakori
fáradtságérzet			nem gyakori		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei					
testtömeg növekedés ⁶	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
a vér kreatin- foszfokináz szintjének emelkedése				gyakori	
laktát- dehidrogenázszint emelkedése			nem gyakori		

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
alanin aminotranszferáz- szint emelkedése ⁷	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert

A kiválasztott mellékhatások leírása

¹A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknél. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

²Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező átmeneti változások következménye, amint azt más, vércukorszintet csökkentő kezelések esetében is megfigyelték.

³Oedemát a több mint 1 éven át pioglitazonnal kezelt betegek 6-9%-ának jeleztek a kontrollos klinikai vizsgálatokban. Az összehasonlító csoportokban (szulfonilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. A jelentett oedema esetek általában enyhék, ill. mérsékelték voltak és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

⁴Kontrollos klinikai vizsgálatokban a pioglitazont szedők körében a jelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelt szinttel, azonban nőtt, ha inzulinnal együttesen alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt pioglitazon esetében, mint a placebo-csoportban, ha inzulint tartalmazó kezelés mellett alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Szívelégtelenséget ritkán jelentettek a pioglitazon szedése kapcsán a forgalomba hozatalt követően, azonban gyakrabban jelentették, ha a pioglitazont inzulinnal együttesen alkalmazták, vagy ha szívelégtelenség szerepelt az anamnézisben.

⁵Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csontvesztéses mellékhatások összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870 pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%) szenvedett törést. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7% ill. 2,1%).

⁶Aktív komparátorral végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedés egy év alatt 2-3 kg volt. Ez hasonló ahhoz, amit egy szulfonilurea aktív komparátor csoportban tapasztaltak. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon több, mint egy éves kezelést követően átlagosan 1,5 kg-os, míg a szulfonilureához adott pioglitazon átlagosan 2,8 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett. Az összehasonlító csoportokban a szulfonilurea hozzáadása a metforminhoz átlagosan 1,3 kg-os testtömeg-növekedéshez, míg a metformin hozzáadása a szulfonilureához átlagosan 1,0 kg-os testtömeg-vesztéshez vezetett.

⁷A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALAT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea összehasonlító csoportokban megfigyelték.

A pioglitazon-kezelés során csökkent a májenzimsszintek átlagértéke. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint ritkán előfordult májenzimsszint-emelkedés és hepatocellularis diszfunkció. Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevétel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

Hypoglykaemia szulfonilureával, illetve inzulinnal való kombinált kezelés során fordulhat elő.

Kezelés

Túlادagolás esetén tüneti és általános támogató kezelés végzendő.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok. ATC kód: A10BG03

Hatásmechanizmus

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomális proliferator aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj zsírszövet és a vázizmok sejteinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazon kezelés csökkenti a máj glukóztermelését és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glukózhasznosítás mértékét.

Farmakodinámiás hatások

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja javul. A jobb glykaemiás kontroll révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a glykaemiás kontroll ($HbA_{1c} < 8,0\%$) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt betegek 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy két évig tartó vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagcsere állapota, melyet a HbA_{1c} kiindulási értéktől való átlagos eltéréssel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a HbA_{1c} érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezelt betegeknél.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél három hónapos optimalizált

inzulinkezelés ellenére nem volt kielégítő a glykaemiás kontroll és pioglitazon- vagy placebo-kezelésre randomizálták őket 12 hónapon át. A pioglitazon-csoportban 0,45%-os átlagos HbA_{1c} csökkenést mértek a továbbra is inzulin-monoterápiát kapó csoporthoz képest, és a pioglitazon-csoportban az inzulin adagját csökkentették.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon kezelést szignifikáns testtömeg-növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány szignifikánsan csökkent, míg az extra-abdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma összstriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterin szintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterinszintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazid kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin és gliklazid kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban - a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén - az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban, mely egy 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt, a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több volt szükséges: miokardiális infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft akut koronária szindróma, koronária betegség vagy perifériás artériás obstruktív betegség. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben miokardiális infarktus és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium az anamnézisben. Majdnem minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetil-szalicilsav, sztatinek, fibrátok).

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (mely a bármely okból eredő mortalitás, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, a stroke, az akut koronária szindróma, a lábszár vagy combamputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtag revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testtömegnövekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pioglitazon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2-60 mg dózis bevételét követően arányosan emelkedtek. A steady state állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biológiai hozzáférhetősége nagyobb, mint 80%.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilén-csoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450C8 izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzimek is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

In vitro vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámolók szerint emeli, ill. csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Jelzett pioglitazon emberben történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A változatlan formájú pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjéé 16-23 óra.

Időskorú betegek

A steady state farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon per os clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

Májkárosodás

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az

intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogat expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatosorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hímek és nőstények), ill. daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24-hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokrisztályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően.

A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

Környezeti kockázatbecslés (ERA): a pioglitazon klinikai alkalmazásától nem várható környezeti hatás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

laktóz-monohidrát
hidroxipropilcellulóz (E463)
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát (E572)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC-Al fólia), dobozonként 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

14 tabletta: EU/1/11/723/008

28 tabletta: EU/1/11/723/009

30 tabletta: EU/1/11/723/010

56 tabletta: EU/1/11/723/011

60 tabletta: EU/1/11/723/012

90 tabletta: EU/1/11/723/013

98 tabletta: EU/1/11/723/014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 45 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

45 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.


Ismert hatású segédanyag(ok):

264,68 mg laktóz tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tableta, egyik oldalán  jelzéssel (10,0 mm átmérőjű).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A pioglitazon 2-es típusú diabetes mellitus második vagy harmadik vonalbeli kezelésére javasolt az alábbiak szerint:

monoterápiában

- olyan diétával és fizikai aktivitással nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek (különösen túlsúlyosak) esetén, akiknél a metformin-kezelés ellenjavallat, illetve intolerancia miatt nem megfelelő.

kettős orális kezelésként kombinációban

- egy szulfonilureával, kizárólag olyan felnőtt betegek esetében, akik nem tolerálják a metformint, vagy akiknél a metformin ellenjavallt, és a maximálisan tolerálható dózisban adott orális szulfonilurea monoterápia ellenére a glykaemiás kontroll elégtelen;
- a pioglitazon inzulinnal kombinációban is javallt olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőtt betegeknek, akiknél a glykaemiás kontroll inzulin mellett nem kielégítő és a metformin ellenjavallat vagy intolerancia miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA_{1c} érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyeinek fennmaradását (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A pioglitazon kezelés naponta egyszer 15 mg-mal vagy 30 mg-mal kezdhető. Az adag fokozatosan emelhető napi egyszeri 45 mg-ig.

Inzulinnal való kombináció esetén a jelenlegi inzulinadag folytatható a pioglitazon-kezelés

elkezdésekor. Ha a betegek hypoglykaemiáról számolnak be, az inzulin adagját csökkenteni kell.

Különleges betegcsoportok

Időskorú betegek

Időskorú betegek esetében az adag módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazon inzulinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás (kreatinin clearance > 4 ml/perc) esetén nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont). Dializált betegek körében nem áll rendelkezésre tapasztalat, ezért ilyen betegek esetében a pioglitazon nem alkalmazható.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodás esetében a pioglitazon nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek

A pioglitazon biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A pioglitazon tablettákat szájon át, naponta egyszer étkezés közben vagy étkezések között kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A pioglitazon alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- fennálló szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I – IV)
- májkárosodás.
- diabéteszes ketoacidosis.
- húgyhólyag carcinoma vagy húgyhólyag carcinoma a kórtörténetben.
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes miokardiális infarktus vagy tüneteket okozó koronária betegség, illetve idős kor), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknél figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testtömeg növekedésére vagy oedemára különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén vagy akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. A betegeknél a pioglitazon és az inzulin kombinált alkalmazása esetén figyelni kell a szívelégtelenség jeleit és tüneteit, a testtömeg növekedését vagy az

oedemát. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazása egyaránt folyadékretenciót okoz, egyidejű adásuk fokozhatja az oedema kockázatát. A kardiális állapot bármely romlása esetén a pioglitazon kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

Időskorú betegek

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt időskorú betegeknél az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Időskorú betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

Húgyhólyag carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló meta-analízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrakot a pioglitazonnal kezelt (12506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10212 beteg közül 7 esetben, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31; p = 0,029). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert a hólyagrak diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabeteses betegeknél fennáll a hólyagrak kismértékben fokozott kockázata, különösen a leghosszabb időtartamon át, illetve a legnagyobb kumulatív dózissal kezelt esetében. A lehetséges kockázat rövid távú kezelés során sem zárható ki.

A pioglitazon kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizeletelési inger jelentkeznek.

A májfunkció ellenőrzése

A forgalomba hozatal után ritkán hepatocellularis diszfunkcióról számoltak be (lásd 4.8 pont), ezért ajánlott a pioglitazont szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Pioglitazon kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek (ALAT > 2,5-szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegségre utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A pioglitazon terápia elkezdését követően a májenzimszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALAT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a pioglitazon terápia során, a májenzimszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALAT a normál tartomány felső szintjének háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük egyértelmű okkal nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A pioglitazon kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

Hízás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg-növekedés a szívélgtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges. A diabetes mellitus kezelésének része a diétás kontroll. A betegeket figyelmeztetni kell a kalóriakontroll szigorú betartására.

Hematológia

A pioglitazon kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokrit érték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, amely összhangban áll a hemodilúcióval. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollos vizsgálatokban a metforminnal (3-4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokrit érték relatív csökkenés), valamint kisebb mértékben a szulfonilureával és inzulinnal kezelt betegek (1%-2%-os hemoglobinszint és 1%-3,2%-os hematokrit érték relatív csökkenés) esetében is.

Hypoglykaemia

A megnövekedett inzulinérzékenység következtében a pioglitazont szulfonilurea készítménnyel kettős vagy hármis orális kombinációban vagy a pioglitazont inzulinnal kettős kombinációban alkalmazó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea vagy az inzulin adagjának csökkentése.

Szembetegségek

Tiazolidin-dionokkal – beleértve a pioglitazont – kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően a látásélesség csökkenésével járó diabéteszes macula oedema friss kialakulásáról vagy rosszabbodásáról számoltak be. Ezen betegek közül soknál jelentkezett egyidejű perifériás oedema. Nem tisztázott, hogy van-e közvetlen kapcsolat a pioglitazon és a macula oedema között, de a kezelőorvosnak gondolnia kell a macula oedema lehetőségére, ha a beteg a látásélesség zavaráról számol be. Ekkor meg kell fontolni a szemészeti kivizsgálást.

Egyéb

A maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték.

Töréseket a pioglitazont szedő nők 2,6%-ánál, míg a komparátorral kezelt nők 1,7%-ánál észleltek. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill. 1,5%).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 beteg-év és a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 beteg-év volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 beteg-év.

A 3,5 éves időtartamú, kardiovaszkuláris kockázatot elemző PROactive vizsgálatban a 870, pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés/100 beteg-év), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés/100 beteg-év) szenvedett törést. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7% ill. 2,1%).

A pioglitazonnal kezelt nők hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát.

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycystás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a

teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A Pioglitazone Krka tableta laktóz-monohidrátot tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon szulfonilureával történő együttes alkalmazása során nem gyakorolt hatást a szulfonilurea farmakokinetikájára. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktor hatást az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4 esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok) kölsönhatások nem várhatók.

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dózisfüggő nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok a pioglitazon terhesség során történő alkalmazásának biztonságosságáról. Állatvizsgálatokban a pioglitazon a magzat növekedésének visszamaradását okozta. Ez a pioglitazonnak az anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatt előforduló megnövekedett inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét. E mechanizmus humán jelentősége nem tisztázott, és a pioglitazon a terhesség időtartama alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

A pioglitazon jelenlétét kimutatták patkányok anyatejében. Nem ismeretes, hogy a pioglitazon kiválasztódik-e a humán anyatejbe, ezért a pioglitazon nem adható szoptató nőknek.

Termékenység

Állatokon végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt hatással a pázásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pioglitazone Krka nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és

a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban óvatosnak kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kettős-vak vizsgálatokban, pioglitazon kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest nagyobb arányban (> 0,5%) és egynél több esetben észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva.

A gyakorisági kategóriák definíciója:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések					
felső légúti fertőzések	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
bronchitis					gyakori
sinusitis	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek					
anaemia		gyakori			
Immunrendszeri betegségek és tünetek					
túlérzékenység és allergiás reakciók ¹	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek					
hypoglycaemia			nem gyakori	nagyon gyakori	gyakori

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
fokozott étvágy			nem gyakori		
Idegrendszeri betegségek és tünetek					
hypoaesthesia	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
fejfájás		gyakori	nem gyakori		
szédülés			gyakori		
álmatlanság	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek					
látászavar ²	gyakori	gyakori	nem gyakori		
macula oedema ³	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert
A fül és az egyensúly- érzékelő szerv betegségei és tünetei					
forgó jellegű szédülés			nem gyakori		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek					
szívelégtelenség ⁴					gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)					
húgyhólyag carcinoma	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek					
dyspnoe					gyakori
Emésztőrend- szeri betegségek és tünetek					
flatulentia		nem gyakori	gyakori		

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei					
verejtékezés			nem gyakori		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei					
csonttörés ⁵	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
arthralgia		gyakori		gyakori	gyakori
hátfájdalom					gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek					
haematuria		gyakori			
glycosuria			nem gyakori		
proteinuria			nem gyakori		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek					
erectilis dysfunctio		gyakori			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók					
oedema					nagyon gyakori
fáradtságérzet			nem gyakori		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei					
testtömeg növekedés ⁶	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori
a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése				gyakori	
laktát-dehidrogenázszint			nem gyakori		

Mellékhatás	A pioglitazon mellékhatásainak gyakorisága kezelési protokoll szerint				
	Mono- terápia	Kombináció			
		metformin- nal	szulfonil- ureával	metformin- nal és szulfonil- ureával	inzulinnal
emelkedése					
alanin aminotranszferáz- szint emelkedése ⁷	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem ismert

A kiválasztott mellékhatások leírása

¹A forgalomba hozatal követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknel. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

²Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező optikai változások következménye, amint azt más, vércukorszintet csökkentő kezelések esetében is megfigyelték.

³Oedemát a több mint 1 éven át pioglitazonnal kezelt betegek 6-9%-ának jeleztek a kontrollós klinikai vizsgálatokban. Az összehasonlító csoportokban (szulfonilurea, metformin) az oedema aránya 2-5% volt. A jelentett oedema esetek általában enyhék, ill. mérsékelték voltak és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

⁴Kontrollós klinikai vizsgálatokban a pioglitazon szedők körében a jelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelt szinttel, azonban nő, ha inzulinnal együttesen alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt pioglitazon esetében, mint a placebo-csoportban, ha inzulint tartalmazó kezelés mellett alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Szívelégtelenséget ritkán jelentettek a pioglitazon szedése kapcsán a forgalomba hozatal követően, azonban gyakrabban jelentették, ha a pioglitazon inzulinnal együttesen alkalmazták, vagy ha szívelégtelenség szerepelt az anamnézisben.

⁵Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollós, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttörések mellékhatások összesített elemzését. A pioglitazon szedő nőknél a törések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3% ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870 pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%) szenvedett törést. A pioglitazonnal ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7% ill. 2,1%).

⁶Aktív komparátorral végzett kontrollós vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedés egy év alatt 2-3 kg volt. Ez hasonló ahhoz, amit egy szulfonilurea aktív komparátor csoportban tapasztaltak. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon több, mint egy éves kezelést követően átlagosan 1,5 kg-os, míg a szulfonilureához adott pioglitazon átlagosan 2,8 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett. Az összehasonlító csoportokban a szulfonilurea hozzáadása a metforminhoz átlagosan 1,3 kg-os testtömeg-növekedéshez, míg a metformin hozzáadása a szulfonilureához átlagosan 1,0 kg-os testtömeg-vesztéshez vezetett.

⁷A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALAT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de

kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea összehasonlító csoportokban megfigyeltek. A pioglitazon-kezelés során csökkent a májenzimsszintek átlagértéke. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint ritkán előfordult májenzimsszint-emelkedés és hepatocellularis diszfunkció. Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevétel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

Hypoglykaemia szulfonilureával, illetve inzulinnal való kombinált kezelés során fordulhat elő.

Kezelés

Túladagolás esetén tüneti és általános támogató kezelés végzendő.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorszintcsökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok. ATC kód: A10BG03

Hatásmechanizmus

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomalis proliferator aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejtjeinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazon kezelés csökkenti a máj glukóztermelését és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glukózhasznosítás mértékét.

Farmakodinámiás hatások

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja javul. A jobb glykaemiás kontroll révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a glykaemiás kontroll ($HbA_{1c} < 8,0\%$) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt betegek 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy két évig tartó vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagcsere állapota, melyet a HbA_{1c} kiindulási értéktől való átlagos eltéréssel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a HbA_{1c} érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezelt betegeknél.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél három hónapos optimalizált inzulinkezelés ellenére nem volt kielégítő a glykaemiás kontroll és pioglitazon- vagy placebo-kezelésre randomizálták őket 12 hónapon át. A pioglitazon-csoportban 0,45%-os átlagos HbA_{1c} csökkenést mértek a továbbra is inzulin-monoterápiát kapó csoporthoz képest, és a pioglitazon-csoportban az inzulin adagját csökkentették.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon kezelést szignifikáns testtömeg-növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány szignifikánsan csökkent, míg az extra-abdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterinszintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterinszintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazid kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin- és gliklazid kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban - a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén - az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban, mely egy 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt, a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több volt szükséges: miokardiális infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft akut koronária szindróma, koronária betegség vagy perifériás artériás obstruktív betegség. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben miokardiális infarktus és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium az anamnézisben. Majdnem minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetil-szalicilsav, sztatinek, fibrátok).

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (mely a bármely okból eredő mortalitás), a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, a stroke, az akut koronária szindróma, a lábszár vagy combamputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtag revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testtömegnövekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a pioglitazon vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2-60 mg dózis bevételét követően arányosan emelkedtek. A steady state állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biológiai hozzáférhetősége nagyobb, mint 80%.

Eloszlás

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

Biotranszformáció

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilén-csoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450_{2C8} izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzimek is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

In vitro vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinámiájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450_{2C8} inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450_{2C8} induktor) a beszámolók szerint emeli és csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Jelzett pioglitazon emberben történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A változatlan formájú pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjéé 16-23 óra.

Időskorú betegek

A steady state farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon per os clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

Májkárosodás

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az

intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogat expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, így módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatossorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyag epithelium hyperplasia (hímek és nőstények), ill. daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24-hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokrisztályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően.

A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

Környezeti kockázatbecslés (ERA): a pioglitazon klinikai alkalmazásától nem várható környezeti hatás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

laktóz-monohidrát
hidroxipropilcellulóz (E463)
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát (E572)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékcsomagolás (OPA/Al/PVC-Al fólia), dobozonként 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

14 tableta: EU/1/11/723/015

28 tableta: EU/1/11/723/016

30 tableta: EU/1/11/723/017

56 tableta: EU/1/11/723/018

60 tableta: EU/1/11/723/019

90 tableta: EU/1/11/723/020

98 tableta: EU/1/11/723/021

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. **GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**
- C. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI**
- D. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Szlovénia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Az engedélyezés időpontjában erre a gyógyszerre vonatkozóan nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azonban köteles erre a gyógyszerre vonatkozóan időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket benyújtani, ha a termék szerepel a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista).

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy oktatásban részesíti mindazon orvosokat, akik várhatóan rendelni fogják a pioglitazon. A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának meg kell állapodnia a Nemzeti Hatósággal az oktatási anyag tartalmáról és formájáról, valamint a kommunikációs tervről, mielőtt megkezdődne a Tagállamok felé az útmutatók disztribúciója.

- Az oktatás célja, hogy felhívja a figyelmet az olyan fontos, azonosított kockázatokra, mint a húgyhólyagrak és a szívelégtelenség, valamint az összefoglaló ajánlások szolgálnak arra, hogy biztosítsák az optimális előny-kockázat arányt a beteg szintjén.
- Az orvosok oktató csomagja a következőket foglalja magába: az Alkalmazási Előírás, Betegtájékoztató és a Felírási Útmutató.

A Felírási Útmutatónak a következőkről kell felvilágosítást adnia:

- A kezelendő betegek kiválasztásának kritériumai, amely magában foglalja, hogy a pioglitazon nem alkalmazható elsővonalbeli terápiaként, továbbá hangsúlyozni kell, hogy szükséges a kezelés előnyös alkalmazásának rendszeres ellenőrzése.
- A húgyhólyagrak kockázata és releváns kockázat-minimalizálási javaslat.
- A szívelégtelenség kockázata és releváns kockázat-minimalizálási javaslat.
- Óvatosság idős betegek esetén a korfüggő kockázatok miatt (különösen húgyhólyagrak, törések és szívelégtelenség).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélymegszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 15 mg tableta

pioglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tableta

28 tableta

30 tableta

56 tableta

60 tableta

90 tableta

98 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

14 tableta: EU/1/11/723/001
28 tableta: EU/1/11/723/002
30 tableta: EU/1/11/723/003
56 tableta: EU/1/11/723/004
60 tableta: EU/1/11/723/005
90 tableta: EU/1/11/723/006
98 tableta: EU/1/11/723/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pioglitazon Krka 15 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 15 mg tableta

pioglitazon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 30 mg tableta

pioglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tableta

28 tableta

30 tableta

56 tableta

60 tableta

90 tableta

98 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

14 tableta: EU/1/11/723/008
28 tableta: EU/1/11/723/009
30 tableta: EU/1/11/723/010
56 tableta: EU/1/11/723/011
60 tableta: EU/1/11/723/012
90 tableta: EU/1/11/723/013
98 tableta: EU/1/11/723/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pioglitazone Krka 30 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 30 mg tableta

pioglitazon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 45 mg tableta

pioglitazon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

14 tableta

28 tableta

30 tableta

56 tableta

60 tableta

90 tableta

98 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

14 tableta: EU/1/11/723/015
28 tableta: EU/1/11/723/016
30 tableta: EU/1/11/723/017
56 tableta: EU/1/11/723/018
60 tableta: EU/1/11/723/019
90 tableta: EU/1/11/723/020
98 tableta: EU/1/11/723/021

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pioglitazone Krka 45 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pioglitazone Krka 45 mg tableta

pioglitazon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pioglitazone Krka 15 mg tabletta pioglitazon

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pioglitazone Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pioglitazone Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pioglitazone Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pioglitazone Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pioglitazone Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pioglitazone Krka pioglitazont tartalmaz. Ez egy vércukorszint-csökkentő gyógyszer (antidiabetikum), amelyet a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétes mellitusz) kezelésére alkalmaznak, amikor a metformin nem megfelelő vagy nem hat kielégítően. A cukorbetegségnek ez a típusa rendszerint felnőttkorban alakul ki.

A Pioglitazone Krka a 2-es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását. 3-6 hónappal azután, hogy elkezdte szedni a Pioglitazone Krka-t, orvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

A Pioglitazone Krka alkalmazható önmagában olyan betegeknél akik nem szedhetnek metformint, valamint a diéta és a testmozgás nem vezet a vércukorszint megfelelő kontrolljához, vagy más olyan gyógyszerekhez (úgy mint szulfonilurea vagy inzulin) is adható, amelyek nem biztosították a vércukorszint megfelelő kontrollját.

2. Tudnivalók a Pioglitazone Krka szedése előtt

Ne szedje a Pioglitazone Krka-t:

- ha allergiás a pioglitazonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved, vagy korábban volt már szívelégtelensége.
- ha májbetegsége van.
- ha volt már diabéteszes ketoacidózisa (a cukorbetegség egyik szövődménye, ami gyors fogyást és hányingert vagy hányást okoz).
- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt.
- ha vér van a vizeletében, amit orvosa még nem vizsgált ki.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pioglitazone Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció), vagy szívelégtelensége van, különösen ha 75 évesnél idősebb.

- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája van (szemfenéki duzzanat).
- ha ciszták vannak a petefészken (polycisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Pioglitazone Krka-t szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nemkívánt terhesség elkerülésére.
- ha máj- vagy szívpanaszai vannak. Mielőtt elkezdi szedni a Pioglitazone Krka-t, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként megismételhetik. Néhány betegnél, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazon és inzulin-kezelés mellett szívelégtelenség kialakulását tapasztalták. Mielőbb értesítse orvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).

Ha a Pioglitazone Krka-t a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi, valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia).

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység).

Csonttörés

Pioglitazont szedő nőknél nagyobb számú csonttörést észleltek (férfiaknál nem). Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegség kezelésekor.

Gyermekek és serdülők

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Pioglitazone Krka

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön általában folytathatja egyéb gyógyszereinek szedését a Pioglitazone Krka-val történő kezelés alatt. Azonban bizonyos gyógyszerek különösen nagy valószínűséggel befolyásolhatják a cukor mennyiségét a vérben:

- gemfibrozil (a koleszterinszint csökkentésére használják)
- rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére használják).

Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek közül valamelyiket szedi. Vércukorszintjét ellenőrizni fogják és lehet, hogy a Pioglitazone Krka adagját módosítani kell.

A Pioglitazone Krka egyidejű bevétele étellel és itallal

Tablettáit étellel vagy italozással függetlenül is beveheti. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Orvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pioglitazon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

A Pioglitazone Krka laktóz-monohidrátot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni a Pioglitazone Krka-t.

3. Hogyan kell szedni a Pioglitazone Krka -t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Naponta egyszer egy tablettát vegyen be. Szükség esetén orvosa módosíthatja az adagot.

Ha úgy érzi, hogy a Pioglitazone Krka hatása túl gyenge, értesítse orvosát.

Ha a Pioglitazone Krka-t más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel (mint az inzulin, a klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid) szedi, orvosa tájékoztatja Önt arról, hogy gyógyszereiből kisebb dózisokat kell-e szednie.

Orvosa a Pioglitazone Krka-val való kezelés során időszakosan előír vérvizsgálatot. Így ellenőrizhető a máj ép működése.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Pioglitazone Krka szedésének időtartama alatt. Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya nőtt, tájékoztassa erről orvosát.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

Ha az előírtnál több Pioglitazone Krka-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

Ha elfelejtette bevenni a Pioglitazone Krka-t

A Pioglitazone Krka tablettát az előírás szerint, naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, a szokásos adagolási rend szerint folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Pioglitazone Krka szedését

A Pioglitazone Krka tablettát a megfelelő hatás érdekében minden nap használnia kell. Ha abbahagyja a Pioglitazone Krka tablettá szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen orvosával mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegeknél különösképpen az alábbi súlyos mellékhatások jelentkeztek:

A szívelégtelenség gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) jelenség volt azoknál a betegeknél, akik a Pioglitazone Krka-t inzulinnal együtt szedték. A tünetek a szokatlan nehézlégzés vagy gyors testsúlynövekedés vagy helyi duzzanat (ödéma). Amennyiben e mellékhatások bármelyikét észleli, főként, ha 65 évnél idősebb, azonnal forduljon orvoshoz.

A Pioglitazone Krka-t szedő betegek körében nem gyakran (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelet közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizeleti inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Helyi duzzanat (ödéma) megjelenése is nagyon gyakori mellékhatás volt azoknál a betegeknél, akik a

Pioglitazone Krka-t inzulinnal együtt szedték. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A Pioglitazone Krka-t szedő nőbetegek esetében gyakran (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) számoltak be a csontok töréséről. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A szemfenéken jelentkező duzzanat (vagy folyadékgyülem) következtében jelentkező homályos látásról (gyakorisága ismeretlen) is beszámoltak a Pioglitazone Krka-t szedő betegeknél. Amennyiben ez a mellékhatás első ízben jelentkezik, mielőbb tájékoztassa orvosát. Amennyiben már homályosan lát, és a tünetek súlyosbodnak, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Allergiás reakciókat jelentettek Pioglitazone Krka-t szedő betegeknél (gyakorisága nem ismert). Ha Önnek súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

A további mellékhatásokat észlelték egyes, Pioglitazone Krka-t szedő betegek:

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- légúti fertőzés
- látászavar
- testsúlynövekedés
- zsibbadásérzet

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- melléküreg gyulladás (szinuszitisz)
- álmatlanság (inszomnia)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a májenzimszintek emelkedése
- allergiás reakciók

A további mellékhatásokat észlelték a Pioglitazone Krka-t és más vércukorszint csökkentő gyógyszert együtt szedő betegek egy részénél.

nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- csökkent vércukorszint (hipoglikémia)

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- szédülés
- ízületi fájdalom
- impotencia
- hátfájdalom
- nehézlégzés
- kismértékű vörösvértestszám csökkenés
- szélgörcs

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- cukor jelenléte a vizeletben, fehérje jelenléte a vizeletben
- enzimszintek emelkedése
- forgó jellegű érzés (vertigo)
- verejtékezés
- fáradtságérzet
- étváagnövekedés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pioglitazone Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pioglitazone Krka

- A készítmény hatóanyaga a pioglitazon. Minden tableta 15 mg pioglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (E572).

Milyen a Pioglitazone Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tableta, egyik oldalán „15” jelzéssel (7,0 mm átmérőjű).

A tabletták buborékcsomagolásban 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettát tartalmazó dobozban kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik készítmény kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

Gyártó:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 654

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 673 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pioglitazone Krka 30 mg tabletta pioglitazon

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pioglitazone Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pioglitazone Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pioglitazone Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pioglitazone Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pioglitazone Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pioglitazone Krka pioglitazont tartalmaz. Ez egy vércukorszint-csökkentő gyógyszer (antidiabetikum), amelyet a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétes mellitusz) kezelésére alkalmaznak, amikor a metformin nem megfelelő vagy nem hat kielégítően. A cukorbetegségnek ez a típusa rendszerint felnőttkorban alakul ki.

A Pioglitazone Krka a 2-es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását. 3-6 hónappal azután, hogy elkezdte szedni a Pioglitazone Krka-t, orvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

A Pioglitazone Krka alkalmazható önmagában olyan betegeknél akik nem szedhetnek metformint, valamint a diéta és a testmozgás nem vezet a vércukorszint megfelelő kontrolljához, vagy más olyan gyógyszerekhez (úgy mint szulfonilurea vagy inzulin) is adható, amelyek nem biztosították a vércukorszint megfelelő kontrollját.

2. Tudnivalók a Pioglitazone Krka szedése előtt

Ne szedje a Pioglitazone Krka-t:

- ha allergiás a pioglitazonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved, vagy korábban volt már szívelégtelensége.
- ha májbetegsége van.
- ha volt már diabéteszes ketoacidózisa (a cukorbetegség egyik szövődménye, ami gyors fogyást és hányingert vagy hányást okoz).
- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt.
- ha vér van a vizeletében, amit orvosa még nem vizsgált ki.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pioglitazone Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció), vagy szívelégtelensége van, különösen ha 75 évesnél idősebb.

- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája van (szemfenéki duzzanat).
- ha ciszták vannak a petefészken (polycisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Pioglitazone Krka-t szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nemkívánt terhesség elkerülésére.
- ha máj- vagy szívpanaszai vannak. Mielőtt elkezdni szedni a Pioglitazone Krka-t, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként megismételhetik. Néhány betegnél, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazon és inzulin-kezelés mellett szívelégtelenség kialakulását tapasztalták. Mielőbb értesítse orvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).

Ha a Pioglitazone Krka-t a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi, valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia).

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység).

Csonttörés

Pioglitazont szedő nőknél nagyobb számú csonttörést észleltek (férfiaknál nem). Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegség kezelésekor.

Gyermekek és serdülők

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Pioglitazone Krka

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön általában folytathatja egyéb gyógyszereinek szedését a Pioglitazone Krka-val történő kezelés alatt. Azonban bizonyos gyógyszerek különösen nagy valószínűséggel befolyásolhatják a cukor mennyiségét a vérben:

- gemfibrozil (a koleszterinszint csökkentésére használják)
- rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére használják).

Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek közül valamelyiket szedi. Vércukorszintjét ellenőrizni fogják és lehet, hogy a Pioglitazone Krka adagját módosítani kell.

A Pioglitazone Krka egyidejű bevétele étellel és itallal

Tablettáit étellel vagy italozással függetlenül is beveheti. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Orvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pioglitazon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

A Pioglitazone Krka laktóz-monohidrátot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni a Pioglitazone Krka-t.

3. Hogyan kell szedni a Pioglitazone Krka -t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Naponta egyszer egy tablettát vegyen be. Szükség esetén orvosa módosíthatja az adagot.
Ha úgy érzi, hogy a Pioglitazone Krka hatása túl gyenge, értesítse orvosát.

Ha a Pioglitazone Krka-t más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel (mint az inzulin, a klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid) szedi, orvosa tájékoztatja Önt arról, hogy gyógyszereiből kisebb dózisokat kell-e szednie.

Orvosa a Pioglitazone Krka-val való kezelés során időszakosan előír vérvizsgálatot. Így ellenőrizhető a máj ép működése.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Pioglitazone Krka szedésének időtartama alatt. Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya nőtt, tájékoztassa erről orvosát.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

Ha az előírtnál több Pioglitazone Krka-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

Ha elfelejtette bevenni a Pioglitazone Krka-t

A Pioglitazone Krka tablettát az előírás szerint, naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, a szokásos adagolási rend szerint folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Pioglitazone Krka szedését

A Pioglitazone Krka tablettát a megfelelő hatás érdekében minden nap használnia kell. Ha abbahagyja a Pioglitazone Krka tablettá szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen orvosával mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegeknél különösképpen az alábbi súlyos mellékhatások jelentkeztek:

A szívelégtelenség gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) jelenség volt azoknál a betegeknél, akik a Pioglitazone Krka-t inzulinnal együtt szedték. A tünetek a szokatlan nehézlégzés vagy gyors testsúlynövekedés vagy helyi duzzanat (ödéma). Amennyiben e mellékhatások bármelyikét észleli, főként, ha 65 évnél idősebb, azonnal forduljon orvoshoz.

A Pioglitazone Krka-t szedő betegek körében nem gyakran (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelet közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Helyi duzzanat (ödéma) megjelenése is nagyon gyakori mellékhatás volt azoknál a betegeknél, akik a

Pioglitazone Krka-t inzulinnal együtt szedték. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A Pioglitazone Krka-t szedő nőbetegek esetében gyakran (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) számoltak be a csontok töréséről. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A szemfenéken jelentkező duzzanat (vagy folyadékgyülem) következtében jelentkező homályos látásról (gyakorisága ismeretlen) is beszámoltak a Pioglitazone Krka-t szedő betegeknél. Amennyiben ez a mellékhatás első ízben jelentkezik, mielőbb tájékoztassa orvosát. Amennyiben már homályosan lát, és a tünetek súlyosbodnak, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Allergiás reakciókat jelentettek Pioglitazone Krka-t szedő betegeknél (gyakorisága nem ismert). Ha Önnek súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

A további mellékhatásokat észlelték egyes, Pioglitazone Krka-t szedő betegek:

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- légúti fertőzés
- látászavar
- testsúlynövekedés
- zsibbadásérzet

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- melléküreg gyulladás (szinuszitisz)
- álmatlanság (inszomnia)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a májenzimszintek emelkedése
- allergiás reakciók

A további mellékhatásokat észlelték a Pioglitazone Krka-t és más vércukorszint csökkentő gyógyszert együtt szedő betegek egy részénél.

nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- csökkent vércukorszint (hipoglikémia)

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- szédülés
- ízületi fájdalom
- impotencia
- hátfájdalom
- nehézlégzés
- kismértékű vörösvértestszám csökkenés
- szélgörcs

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- cukor jelenléte a vizeletben, fehérje jelenléte a vizeletben
- enzimszintek emelkedése
- forgó jellegű érzés (vertigo)
- verejtékezés
- fáradtságérzet
- étváagnövekedés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pioglitazone Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pioglitazone Krka

- A készítmény hatóanyaga a pioglitazon. Minden tabletta 30 mg pioglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (E572).

Milyen a Pioglitazone Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tabletta (8,0 mm átmérőjű).

A tabletták buborékcsomagolásban, 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettát tartalmazó dobozban kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik készletelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

Gyártó:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 654

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 673 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pioglitazone Krka 45 mg tabletta pioglitazon

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pioglitazone Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pioglitazone Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pioglitazone Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pioglitazone Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pioglitazone Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pioglitazone Krka pioglitazont tartalmaz. Ez egy vércukorszint-csökkentő gyógyszer (antidiabetikum), amelyet a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétesz mellitusz) kezelésére alkalmaznak, amikor a metformin nem megfelelő vagy nem hat kielégítően. A cukorbetegségnek ez a típusa rendszerint felnőttkorban alakul ki.

A Pioglitazone Krka a 2-es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását. 3-6 hónappal azután, hogy elkezdte szedni az Pioglitazone Krka-t, orvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

A Pioglitazone Krka alkalmazható önmagában olyan betegeknél akik nem szedhetnek metformint, valamint a diéta és a testmozgás nem vezet a vércukorszint megfelelő kontrolljához, vagy más olyan gyógyszerekhez (úgy mint szulfonilurea vagy inzulin) is adható, amelyek nem biztosították a vércukorszint megfelelő kontrollját.

2. Tudnivalók a Pioglitazone Krka szedése előtt

Ne szedje a Pioglitazone Krka-t:

- ha allergiás a pioglitazonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved, vagy korábban volt már szívelégtelensége.
- ha májbetegsége van.
- ha volt már diabéteszes ketoacidózisa (a cukorbetegség egyik szövődménye, ami gyors fogyást és hányingert vagy hányást okoz).
- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt.
- ha vér van a vizeletében, amit orvosa még nem vizsgált ki.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pioglitazone Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció), vagy szívelégtelensége van, különösen ha

75 évesnél idősebb.

- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája van (szemfenéki duzzanat).
- ha ciszták vannak a petefészkén (polycisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Pioglitazone Krka-t szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nemkívánt terhesség elkerülésére.
- ha máj- vagy szívpanaszai vannak. Mielőtt elkezdni szedni a Pioglitazone Krka-t, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként megismételhetik. Néhány betegnél, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazon és inzulin-kezelés mellett szívelégtelenség kialakulását tapasztalták. Mielőbb értesítse orvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).

Ha a Pioglitazone Krka-t a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi, valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia).

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység).

Csonttörés

Pioglitazont szedő nőknél nagyobb számú csonttörést észleltek (férfiaknál nem). Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegség kezelésekor.

Gyermekek és serdülők

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Pioglitazone Krka

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ön általában folytathatja egyéb gyógyszereinek szedését a Pioglitazone Krka-val történő kezelés alatt. Azonban bizonyos gyógyszerek különösen nagy valószínűséggel befolyásolhatják a cukor mennyiségét a vérben:

- gemfibrozil (a koleszterinszint csökkentésére használják)
- rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére használják).

Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészt, ha ezek közül valamelyiket szedi. Vércukorszintjét ellenőrizni fogják és lehet, hogy a Pioglitazone Krka adagját módosítani kell.

A Pioglitazone Krka egyidejű bevétele étellel és itallal

Tablettáit étellel vagy étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Orvosa azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pioglitazon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

A Pioglitazone Krka laktóz-monohidrátot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni a Pioglitazone Krka-t.

3. Hogyan kell szedni a Pioglitazone Krka -t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Naponta egyszer egy tablettát vegyen be. Szükség esetén orvosa módosíthatja az adagot. Ha úgy érzi, hogy a Pioglitazone Krka hatása túl gyenge, értesítse orvosát.

Ha a Pioglitazone Krka-t más, cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerrel (mint az inzulin, a klorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid) szedi, orvosa tájékoztatja Önt arról, hogy gyógyszereiből kisebb dózisokat kell-e szednie.

Orvosa a Pioglitazone Krka-val való kezelés során időszakosan előír vérvizsgálatot. Így ellenőrizhető a máj ép működése.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Pioglitazone Krka szedésének időtartama alatt. Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya nő, tájékoztassa erről orvosát.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Alkalmazása gyermekeknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

Ha az előírtnál több Pioglitazone Krka-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. A vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

Ha elfelejtette bevenni a Pioglitazone Krka-t

A Pioglitazone Krka tablettát az előírás szerint, naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, a szokásos adagolási rend szerint folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Pioglitazone Krka szedését

A Pioglitazone Krka tablettát a megfelelő hatás érdekében minden nap használnia kell. Ha abbahagyja a Pioglitazone Krka tablettá szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen orvosával mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegeknél különösképpen az alábbi súlyos mellékhatások jelentkeztek:

A szívelégtelenség gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) jelenség volt azoknál a betegeknél, akik a Pioglitazone Krka-t inzulinnal együtt szedték. A tünetek a szokatlan nehézlégzés vagy gyors testsúlynövekedés vagy helyi duzzanat (ödéma). Amennyiben e mellékhatások bármelyikét észleli, főként, ha 65 évnél idősebb, azonnal forduljon orvoshoz.

A Pioglitazone Krka-t szedő betegek körében nem gyakran (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelés közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli,

mielőbb tájékoztassa orvosát.

Helyi duzzanat (ödéma) megjelenése is nagyon gyakori mellékhatás volt azoknál a betegeknél, akik a Pioglitazone Krka-t inzulinnal együtt szedték. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A Pioglitazone Krka-t szedő nőbetegek esetében gyakran (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) számoltak be a csontok töréséről. Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa orvosát.

A szemfenéken jelentkező duzzanat (vagy folyadékgyülem) következtében jelentkező homályos látásról (gyakorisága ismeretlen) is beszámoltak a Pioglitazone Krka-t szedő betegeknél. Amennyiben ez a mellékhatás első ízben jelentkezik, mielőbb tájékoztassa orvosát. Amennyiben már homályosan lát, és a tünetek súlyosbodnak, mielőbb tájékoztassa orvosát.

Allergiás reakciókat jelentettek Pioglitazone Krka-t szedő betegeknél (gyakorisága nem ismert). Ha Önél súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

A további mellékhatásokat észlelték egyes, Pioglitazone Krka-t szedő betegek:

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- légúti fertőzés
- látászavar
- testsúlynövekedés
- zsibbadásérzet

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- melléküreg gyulladás (szinuszitisz)
- álmatlanság (inszomnia)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a májenzimszintek emelkedése
- allergiás reakciók

A további mellékhatásokat észlelték a Pioglitazone Krka-t és más vércukorszint csökkentő gyógyszert együtt szedő betegek egy részénél:

nagyon gyakori (100 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- csökkent vércukorszint (hipoglikémia)

gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- szédülés
- ízületi fájdalom
- impotencia
- hátfájalom
- nehézlégzés
- kismértékű vörösvértestszám csökkenés
- szélgörcs

nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- cukor jelenléte a vizeletben, fehérje jelenléte a vizeletben
- enzimszintek emelkedése
- forgó jellegű érzés (vertigo)
- verejtékezés

- fáradtságérzet
- étváagnövekedés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pioglitazone Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pioglitazone Krka

- A készítmény hatóanyaga a pioglitazon. Minden tablettá 45 mg pioglitazont tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (E572).

Milyen a Pioglitazone Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér vagy csaknem fehér színű, kerek, metszett élű tablettá, egyik oldalán „45” jelzéssel (10,0 mm átmérőjű).

A tabletták buborékcsoomagolásban, 14, 28, 30, 56, 60, 90 és 98 tablettát tartalmazó dobozban kaphatók.

Nem feltétlenül mind egyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

Gyártó:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 654

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 60 24 300

Polska

KRKA POLSKA Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt